






SOLID SOLUTION COMPOSITION OF SUBSTANCE FR-900506**Publication number:** JP62277321 (A)**Publication date:** 1987-12-02**Inventor(s):** UEDA YOSHIO; SHIMOJO FUMIO; SHIMAZAKI YASUO; SUMI KAZUTAKE; HONBO TOSHIYASU**Applicant(s):** FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO**Classification:**

- international: **A61K31/435; A61K9/00; A61K9/14; A61K31/00; A61K31/445; A61K47/38; A61P37/06; C07D498/18; C08L1/28; C12P17/18; C12R1/465; A61K31/435; A61K9/00; A61K9/14; A61K31/00; A61K31/445; A61K47/38; A61P37/00; C07D498/00; C08L1/00; C12P17/18; (IPC1-7): A61K9/00; A61K31/435; A61K47/00; C07D498/18**

- European: **A61K9/14H6; A61K31/445**

Application number: JP19870075470 19870327**Priority number(s):** GB19860008080 19860402**Also published as:**

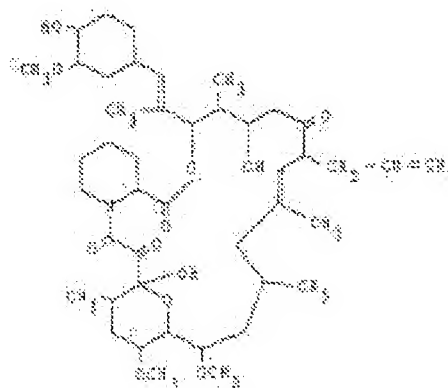
 JP5036411 (B)
 JP1822561 (C)
 EP0240773 (A1)
 EP0240773 (B1)
 US4916138 (A)

more >>

Abstract of JP 62277321 (A)

PURPOSE:A solid solution composition, consisting of a substance FR-900506 and a water-soluble polymer and capable of exhibiting pharmacological activity in the body for a long time.

CONSTITUTION:A solid solution composition obtained by dissolving a substance 900050 and a water-soluble polymer, e.g. hydroxypropyl methyl cellulose, etc., at 1:0.1-1:20, most preferably 1:1 weight ratio, initially the compound expressed by the formula in an organic solvent, adding the water-soluble polymer to the resultant solution and, as necessary, suspending an additive to the obtained suspension or solution and distilling away the organic solvent. An alcohol, e.g. methanol, ethyl acetate, diethyl ether, etc., may be used as the above- mentioned organic solvent. An excipient, e.g. lactose, etc., disintegrating agent, e.g. microcrystalline cellulose, etc., may be cited as the additive.; The dosage form is powder, tablet, capsule, injection, etc. **EFFECT:**Solubility and absorptivity of the active ingredient are remarkably improved.



.....
 Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-277321

⑤ Int.Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ④ 公開 昭和62年(1987)12月2日
 A 61 K 31/435 7252-4C
 9/00
 // A 61 K 47/00 3 3 8 C-6742-4C 審査請求 未請求 発明の数 3 (全6頁)
 C 07 D 498/18

⑬ 発明の名称 FR-900506物質の固溶体組成物

⑰ 特 願 昭62-75470

⑱ 出 願 昭62(1987)3月27日

優先権主張 ⑲ 1986年4月2日 ⑳ イギリス(GB)㉑ 8608080

⑳ 発 明 者 上 田 芳 雄 神戸市東灘区御影中町1-3-5-204
 ㉑ 発 明 者 下 条 文 男 川西市大和東2-2-13
 ㉒ 発 明 者 嶋 崎 保 夫 宝塚市安倉南3-3-2-306
 ㉓ 発 明 者 角 和 武 池田市緑丘2-2-10
 ㉔ 発 明 者 本 坊 敏 保 神戸市中央区港島中町3-2-1-61-904
 ㉕ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地
 ㉖ 代 理 人 弁理士 青 木 高

明 細 書

1. 発明の名称

FR-900506物質の固溶体組成物

2. 特許請求の範囲

1) FR-900506物質および水溶性重合体よりなる固溶体組成物。

2) 水溶性重合体がヒドロキシプロピルメチルセルロースである特許請求の範囲第1項に記載の固溶体組成物。

3) FR-900506物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとの重量比が1:0.5ないし1:5である特許請求の範囲第2項に記載の固溶体組成物。

4) FR-900506物質とヒドロキシプロピルメチルセルロースとの重量比が1:1である特許請求の範囲第3項に記載の固溶体組成物。

5) FR-900506物質を有機溶媒に溶解し、この溶液に水溶性重合体を加え、得られる懸濁液または溶液に必要に応じて、添加剤を懸濁し、次いで有機溶媒を留去することを特徴とするFR-900506物質

質および水溶性重合体よりなる固溶体組成物の製造法。

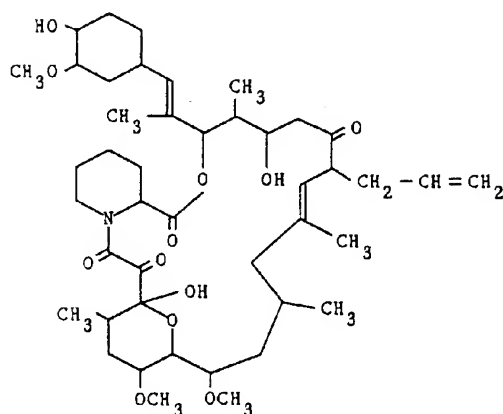
6) FR-900506物質を有機溶媒に溶解し、この溶液に水溶性重合体を懸濁し、この懸濁液を有機溶媒に溶解し、得られる均質溶液に必要に応じて添加剤を懸濁し、次いで有機溶媒をそれから留去することを特徴とするFR-900506物質および水溶性重合体よりなる固溶体組成物の製造法。

3. 発明の詳細な説明

この発明は17-アリル-1,14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2,3,10,16-テトラオン(以下FR-900506物質と呼称)を含有する固溶体組成物に関する。

さらに詳細には、この発明はFR-900506物質および水溶性重合体よりなる固溶体組成物に関する。

この発明で使用されるFR-900506物質は新規であり、下記化学構造式で示すことができる。



FR-900506物質はストレプトミセス (*Streptomyces*) 属に属するFR-900506物質生産菌株の醗酵によって製造された培養物から純粋な形で分離され、とりわけストレプトミセス・ツク

バエンス

いる。
鋭意研究の結果、この発明の発明者等は前記の不利な点が、FR-900506物質を水溶性重合体で分散させて固溶体組成物を製造することにより克服されうることを見出し、この発明を完成した。

この発明の固溶体組成物により、FR-900506物質の可溶化が達成され、これによりFR-900506物質の人体におけるバイオアベイラビリティが徹底的に改良された。

さらにこの発明により、FR-900506物質は安定になり、持続的に放出されることができ、従って前記物質は体内で長時間薬理活性を発揮することができ、それによってその毒性は軽減されう。

この発明の固溶体組成物について以下さらに詳細に説明する。

FR-900506物質の固溶体組成物は、例えば、下記のような常法により製造することができる。

- (1)FR-900506物質を有機溶媒に溶解し、
- (2)この溶液に水溶性重合体を加え、
- (3)必要に応じて、この懸濁液または溶液に賦

バエンス (*Streptomyces tsukubaensis*) NO. 9993は茨城県筑波郡豊里町で採取された土壌試料から新たに分離されたものである。この新たに分離されたストレプトミセス・ツクバエンス NO. 9993の凍結乾燥標本は、工業技術院微生物工業技術研究所 (茨城県筑波郡矢田郡町東1丁目1-3) に1984年10月5日付で寄託番号微工研菌寄第7886号として寄託され、次いで1985年10月19日付で新しい寄託番号微工研条寄第927号として同寄託機関のブダペスト条約ルートに切り換えられた。

FR-900506物質は特開昭61-148181号公報に記載されているように免疫抑制活性および抗菌活性などの薬理活性を有し、従って移植による拒絶反応、骨髄移植による移植片対宿主病、自己免疫疾患、感染症等の治療および予防に有用である。

しかしながら、FR-900506物質は水に不溶性で、そのため経口投与した場合、投与量のうち実際に血中へ吸収される割合が小さいために、バイオアベイラビリティが低いという欠点を有して

形剤、崩壊剤等のような添加剤を懸濁し、次いで、

(4)この均質な懸濁液から常法により有機溶媒を留去する。

また、より一層均質な固溶体組成物を所望する場合には、均質な懸濁液を上記操作法(2)で製造し、次いで逐次下記操作法に付す。

(5)上記操作法(2)で製造した懸濁液を有機溶媒に溶解し、

(6)必要に応じて賦形剤、崩壊剤等のような添加剤をこの均質な溶液中に懸濁し、次いで

(7)有機溶媒を常法により留去する。

操作法(1)で使用する有機溶媒は特に限定されず、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール等のアルコール、酢酸エチル、ジエチルエーテル等のようなFR-900506物質を溶解しうるものであればいかなる溶媒でもよく、それらの中で好ましいものとしては低級アルカノールが挙げられる。

操作法(2)で使用する水溶性重合体としては、

ヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなFR-900506物質を分散せうる水溶性セルロース重合体が挙げられる。ヒドロキシプロピルメチルセルロースは種々の粘度で使用することができる。

水溶性重合体の量は特に限定されず、FR-900506物質を分散しうる量であればいかなる量でもよいが、水溶性重合体とFR-900506物質との好適な重量比は0.1:1から20:1の範囲であればよく、好ましくは0.3:1ないし10:1、さらに好ましくは0.5:1ないし5:1、最も好ましくは1:1である。

操作法(3)および(6)で任意に使用される添加剤としては、例えば乳糖、シュクロース、でんぶん、マンニトール等の賦形剤、例えばクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、でんぶんグリコール酸ナトリウム、微結晶セルロース等の崩壊剤等のような医薬製剤の分野で使用される常用のものが挙げられ、これらの

賦形剤および崩壊剤は同時にまたは独立して使用することができる。

添加剤の量は特に限定されないが、使用する場合の賦形剤または崩壊剤とFR-900506物質との好適な重量比は0.1:1から20:1の範囲でよく、好ましくは0.5:1ないし5:1、さらに好ましくは1:1ないし3:1である。

操作法(5)で使用する有機溶媒は特に限定されず、クロロホルム、ジクロロメタン等のような前記操作法(2)の懸濁液を溶解しうる溶媒であればいかなる溶媒でもよい。

上記操作法で製造されたこの発明の固溶体組成物は、それ自体経口投与用医薬製剤として使用することができ、また常法により粉剤、微細顆粒、顆粒、錠剤、カプセル剤注射剤等の製剤とすることもできる。所望によっては、常用の着色剤、甘味剤、芳香剤、例えばシュクロース、乳糖、でんぶん、結晶性セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の希釈剤や滑沢剤等を固溶体組成物に混合してもよい。

FR-900506物質の固溶体組成物および該固溶体組成物を前記の種々の投与形態に任意に変化させて製造した種々の製剤は、FR-900506物質それ自体の結晶に比して溶解度および血液中への吸収性が著しく改良される。

この発明の固溶体組成物の有用性を示すために、試験結果を以下に示す。

[I] 溶出試験

試験試料

(A)実施例2で製造したFR-900506物質の固溶体組成物。

(B)実施例4で製造したFR-900506物質の固溶体組成物。

(C)対照として製造したFR-900506物質それ自体の結晶。

試験法

試験液として水を使用する第十改正日本薬局方の溶出試験の第2法(パドル法)に従って試験を行い、100rpmでの各溶出試験開始からの一定時間後の溶出率を測定した。

試験結果

FR-900506物質の固溶体組成物の溶出率を下記表に示す。

試験試料	溶 出 率 (%)			
	15分間	30分間	60分間	90分間
A	54.5	74.6	88.2	93.0
B	74.0	91.8	100	100
C	0	0	5.0	10.8

[II] バイオアベイラビリティ試験

試験試料

実施例2で製造したFR-900506物質の固溶体組成物。

試験法

FR-900506物質を含む上記試料(10mg/kg)を、一夜絶食させた数頭の犬にクロスオーバー法により経口投与した。FR-900506物質の血漿中濃度を高性能液体クロマトグラフィーにより、投与1、2、4および6時間後に測定した。

試験結果

各時間におけるFR-900506物質の血漿中濃度を下記に示す。

時 間	血漿中濃度(μg/ml)
1	0.44
2	0.69
4	0.53
6	0.45

上記の二つの試験結果から明らかなように、この発明の固溶体組成物は良好な溶出率および溶出パターンを示し、また良好なバイオアベイラビリティを有する。

以下この発明を実施例に従って説明する。

参考例**ストレプトミセス・ツクバエンシスNO.9993の分離**

以下に示す平板希釈法を用いてストレプトミセス・ツクバエンシスNO.9993を分離した。

前培養培地(100ml)を500mlのエrlenマイヤーフラスコに入れ、120°Cで30分間滅菌する。ストレプトミセス・ツクバエンシスNO.9993の斜面培養物の1白金耳を培地に接種し、30°Cで4日間培養する。得られる培養物を、あらかじめ120°Cで30分間滅菌した30リットルのジャーファーメンター中の前培養培地(20リットル)に移す。培養物を30°Cで2日間インキュベートして、前培養物16リットルを、あらかじめ120°Cで30分間滅菌した2トンタンクに入れた可溶性でん粉(4.5%)、コーンステープリカー(1%)、乾燥酵母(1%)、炭酸カルシウム(0.1%)、アデカノール(消泡剤、商品名、旭電化製)(0.1%)を含有するpH6.8の酸酵培地(1600リットル)に接種し、30°Cで4日間培養する。

分離および精製

このようにして得られる培養ブrossを、ケイソウ土(25kg)を用いて濾過する。菌糸体の塊をアセトン(500リットル)で抽出し、抽出液500リットルを得る。このアセトン抽出液と濾液(1350

炭城県筑波郡豊里町で採取した約1グラムの土壌を無菌試験管に入れ、滅菌水を加え、容量5mlとする。混合物をチューブブザーで10秒間混合し、10分間放置する。上澄液を滅菌水で順次100倍希釈する。希釈液(0.1ml)を塩酸チアミン添加スザベック寒天(サッカロース30g、硝酸ナトリウム3g、リン酸二カリウム1g、硫酸マグネシウム0.5g、塩化カリウム0.5g、硫酸第1鉄0.01g、塩酸チアミン0.1g、寒天20g、水道水1000ml; pH7.2)を含有するペトリ皿上に広げる。30°Cで21日間インキュベートし、プレート上に生育させたコロニーを斜面培地[酵母-麦芽エキス寒天(ISP培地2)]に移し、30°Cで10日間培養する。分離したコロニーの中にストレプトミセス・ツクバエンシスNO.9993を見出した。

酸酵

グリセリン(1%)、コーンステープリカー(1%)、グルコース(0.5%)、綿実粉(1%)、コーンステープリカー(0.5%)、乾燥酵母(0.5%)および炭酸カルシウム(0.2%)を含有するpH6.5の

リットル)とを合わせ、非イオン性吸着樹脂「ダイアイオンHP-20」(商品名、三菱化成社製)(100リットル)のカラムに通す。水(300リットル)および50%水性アセトン(300リットル)で洗浄した後、75%水性アセトンで溶出する。溶出液を減圧下に蒸発させ、残量を300リットルとする。これを酢酸エチル(20リットル)で3回抽出する。酢酸エチル抽出液を減圧濃縮し、油性残留物を得る。この油性残留物を二倍重量の酸性シリカゲル(特殊シリカゲル、グレード12、富士デビソン製)と混合し、この混合物を酢酸エチル中でスラリー化する。溶媒を蒸発させ、得られる乾燥粉末を、n-ヘキサンで上記と同じ酸性シリカゲル(8リットル)を充填したカラムクロマトグラフィに付す。カラムをn-ヘキサン(30リットル)、n-ヘキサン-酢酸エチル混液(4:1 v/v、30リットル)、酢酸エチル(30リットル)で展開する。目的化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して油性残留物を得る。この油性残留物を二倍重量の酸性シリカゲルと混合し、混合物を酢酸

エチル中でスラリー化する。溶媒の留去後、得られる粉末を、*n*-ヘキサンで充填した酸性シリカゲル(3.5リットル)のカラムを用いるクロマトグラフィに再度付す。カラムを*n*-ヘキサン(10リットル)、*n*-ヘキサン-酢酸エチル混液(4:1 v/v、10リットル)、酢酸エチル(10リットル)で展開する。目的化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、黄色の油状物を得る。この油性残留物を*n*-ヘキサン-酢酸エチル混液(1:1 v/v、300ml)に溶解し、同じ溶媒系で充填したシリカゲル(230~400メッシュ、メルク社製)(2リットル)のカラムを用いるクロマトグラフィに付す。*n*-ヘキサン-酢酸エチル混液(1:1 v/v、10リットル; 1:2 v/v、6リットル)および酢酸エチル(6リットル)で溶出する。

最初の目的化合物を含む画分を集め、減圧濃縮して、FR-900506物質を白色粉末(34g)として得る。この白色粉末をアセトニトリルに溶解し、減圧濃縮する。濃縮液を5°Cで一晩放置してブリズム状結晶(22.7g)を得る。同じ溶媒で再結晶

にジクロロメタン(5ml)を加えて均質な溶液を製造する。この溶液に乳糖(3g)を均一に懸濁し、次いで有機溶媒を留去する。残渣の生成物を真空乾燥器で減圧下に10時間乾燥し、コーヒーマイルで2分間粉碎し、次いでふるい(32メッシュ)を通過させて、上記FR-900506物質の固溶体組成物(5g)を得る。

実施例 2

FR-900506物質	1 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	
2910(IC-5 R)	1 g
乳糖	2 g
クロスカルメロースナトリウム	
(AC-Di-Sol)	1 g
合計	5 g

FR-900506物質(1g)をエタノール(10ml)に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(IC-5 R)(1g)を加えて懸濁液を製造する。この懸濁液にジクロロメタン(5ml)を加えて均質な溶液を製造する。この溶液に

して精製FR-900506物質(13.6g)を無色ブリズム状結晶として得る。

赤外線吸収スペクトル

$\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$: 3680, 3580, 3520, 2930, 2870,
	2830, 1745, 1720, 1700, 1645,
	1450, 1380, 1350, 1330, 1310,
	1285, 1170, 1135, 1090, 1050,
	1030, 1000, 990, 960 (sh),
	918 cm^{-1}

実施例 1

FR-900506物質	1 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	
2910(IC-5 R)	1 g
乳糖	3 g
合計	5 g

FR-900506物質(1g)をエタノール(10ml)に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(商標: IC-5 R、信越化学社製)(1g)を加えて懸濁液を製造する。この懸濁液

乳糖(2g)およびクロスカルメロースナトリウム(商標: AC-Di-Sol、旭化成工業社製)を均一に懸濁し、次いで有機溶媒を留去する。残渣の生成物を真空乾燥器で減圧下に10時間乾燥し、コーヒーマイルで2分間粉碎した後、ふるい(32メッシュ)を通過させて、上記FR-900506物質の固溶体組成物(5g)を得る。

実施例 3

FR-900506物質	1 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	
2910(IC-5 R)	1 g
乳糖	1 g
クロスカルメロースナトリウム	
(AC-Di-Sol)	2 g
合計	5 g

実施例 2 と実質的に同様にして、上記FR-900506物質の固溶体組成物(5g)を得る。

実施例 4

FR-900506物質	1 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	

2910(IC-5R)	1 g
クロスカルメロースナトリウム	
(AC-Di-Sol)	3 g
合計	5 g

FR-900506物質(1g)をエタノール(10ml)に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(IC-5R)(1g)を加えて懸濁液を製造する。この懸濁液にジクロロメタン(5ml)を加えて均質な溶液を製造する。この溶液にクロスカルメロースナトリウム(AC-Di-Sol)(3g)を均一に懸濁し、次いで有機溶媒を留去する。残渣の生成物を真空乾燥器で減圧下に10時間乾燥し、コーヒーミルで2分間粉碎した後、ふるい(32メッシュ)を通過させて、FR-900506物質の固溶体組成物(5g)を得る。

実施例 5

FR-900506物質	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	
(IC-5R)	

下記方法により、種々の比率の上記2成分より

FR-900506物質(1g)をエタノール(10ml)に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(IC-5R)(1g)を加えて懸濁液を製造する。有機溶媒を懸濁液から留去し、残渣を真空乾燥器で減圧下に10時間乾燥し、コーヒーミルで2分間粉碎した後、ふるい(32メッシュ)を通過させて、上記FR-900506物質の固溶体組成物(2g)を得る。

なる固溶体組成物を得る。

[方法]

FR-900506物質(1g)をエタノール(10ml)に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(IC-5R)(それぞれ0.5g、1g、3gまたは5g)を加えて懸濁液を製造する。この懸濁液にジクロロメタン(5ml)を加えて均質な溶液を製造する。有機溶媒を溶液から留去し、残渣を真空乾燥器で減圧下に10時間乾燥し、コーヒーミルで2分間粉碎した後、ふるい(32メッシュ)を通過させて、下記比率の上記固溶体組成物を得る。

FR-900506物質：ヒドロキシプロピルメチルセルロース(重量比)；1：0.5、1：1、1：3および1：5。

実施例 6

FR-900506物質	1 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	
2910(IC-5R)	1 g
合計	2 g

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高

